

University of Groningen

Sjögren's syndrome

van Nimwegen, Jolien Francisca

DOI:
[10.33612/diss.127967770](https://doi.org/10.33612/diss.127967770)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
van Nimwegen, J. F. (2020). *Sjögren's syndrome: Challenges of a multifaceted disease*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.127967770>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Summary

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is a systemic autoimmune disease, characterised by lymphocytic infiltration of the salivary and lacrimal glands, resulting in dryness of the mouth and eyes. pSS is a multifaceted disease, presenting with a wide range of symptoms, including sicca symptoms in other areas such as the skin and vagina, disabling fatigue, tendomyalgia, arthritis, and involvement of several organs. Although advancements in knowledge of the pathogenesis of pSS have offered many new targets for treatment, there is still a great unmet need for effective systemic treatment of pSS. The general aim of this thesis was to improve the understanding and management of pSS, focusing on three topics. First, the prevalence and pathogenesis of vaginal sicca symptoms and sexual dysfunction in pSS were explored. Second, new tools to classify patients with pSS were evaluated: the new ACR-EULAR classification criteria and salivary gland ultrasonography (SGUS). Finally, the efficacy and safety of abatacept treatment and other systemic treatment options for pSS were assessed.

Vaginal dryness and sexual dysfunction

In the first part of this thesis, the impact of pSS on sexual dysfunction was described, and the pathogenesis of vaginal dryness in pSS was explored. In **chapter 2**, a case-control study is performed, in which 46 patients and 43 healthy controls completed the Female Sexual function Index (FSFI) and several other questionnaires about symptoms which may affect sexual function. Women with pSS reported significantly impaired sexual function compared to healthy controls (median FSFI 20.6 vs. 30.3, $P<0.001$). Patients with pSS also reported increased distress in relation to their sexual function, and were less frequently sexually active compared to controls (76% vs. 93%, $P<0.05$). Within the group of pSS patients, we found associations of sexual dysfunction with patient reported symptoms of pSS as measured with the EULAR Sjögren's syndrome patient reported index (ESSPRI), symptoms of fatigue, anxiety and depression, relationship dissatisfaction, and lower mental quality of life. Using multivariate linear regression, we found that symptoms of depression were predictive of sexual dysfunction. No association was found with systemic disease activity.

Despite the major impact of vaginal dryness on sexual function, data on the pathogenesis of vaginal dryness in pSS are scarce. Therefore, the case-control study described in **chapter 3** assessed clinical, histopathological and soluble and cellular immunological changes in the vagina and cervix of 9 premenopausal women with pSS, in comparison with 8 age-matched premenopausal controls. As expected, women with pSS showed impaired vaginal health. Vaginal biopsies of women with pSS showed increased numbers of CD45⁺ leucocytes and CD3⁺ T-lymphocytes compared to vaginal biopsies of controls. Endocervical biopsies showed higher numbers of CD20⁺ B-lymphocytes in women with pSS. We also stained biopsies for markers of blood vessels and lymphatic vessels and found that vascular smooth muscle cells were decreased in the vagina of pSS patients. Increased levels of the interferon-induced chemokine CXCL10 were found in the endocervical swabs of women with pSS. Based on

these results, we postulated that vaginal dryness in women with pSS might be caused by vascular dysfunction, induced by interferon-mediated pathways.

As oral dryness in pSS causes dysbiosis of the oral microbiome, the objective of the study presented in chapter 4 was to assess whether the vaginal microbiome is also affected by pSS, in the same population of 9 pSS patients with vaginal dryness and 8 controls described in chapter 3. No significant differences were found in the composition of the microbiome in cervicovaginal lavages and endocervical swabs of pSS patients and controls. Patient-reported vaginal dryness in premenopausal women with pSS did not correlate with the relative abundance of the three most prevalent genera and therefore does not appear to negatively influence homeostasis of the vaginal ecosystem.

Classification and stratification

In the second part of this thesis, the new American College of Rheumatology – European League Against Rheumatism (ACR-EULAR) criteria for classification of pSS patients and the additional value of the salivary gland ultrasound were evaluated. In **chapter 5**, the validity of the ACR-EULAR criteria was assessed in a prospective multidisciplinary cohort of 114 patients clinically suspected of pSS. We confirmed that the ACR-EULAR criteria could accurately discriminate pSS from non-pSS patients, regardless of whether the parotid gland or labial gland biopsies were used for classification. Using labial gland biopsy results, the ACR-EULAR classification criteria showed a sensitivity of 97% and specificity of 83%, while using parotid gland biopsy results, sensitivity was 91% and specificity 92%. Some non-SS patients were misclassified as pSS using the ACR-EULAR criteria, most of which had an ACR-EULAR score of 4-6. The validity of the ACR-EULAR criteria was equal to the American-European Consensus Group (AECG) criteria. Compared with the 2012 ACR criteria, sensitivity of the ACR-EULAR criteria was higher, while specificity was lower. When evaluating the validity of individual items of the ACR-EULAR criteria, unstimulated whole saliva and Schirmer's test showed poor discriminative value to classify patients as pSS.

Salivary gland ultrasound (SGUS) has shown good diagnostic value in pSS. We therefore studied whether SGUS can be added to the ACR-EULAR criteria, using a simple scoring system consisting of the average score for hypoechogenic areas in one parotid and one submandibular gland (**chapter 6**). In a cohort of 243 consecutive patients who underwent SGUS in the University Medical Center Groningen (UMCG), we found that the optimal weight of SGUS is 1, when added to the ACR-EULAR criteria, and that the optimal cut-off for classification as pSS remained ≥ 4 after addition of SGUS. The validity of the ACR-EULAR criteria remained high after incorporation of SGUS. The performance of the ACR-EULAR criteria remained equal when SGUS was added to the ACR-EULAR criteria, or when SGUS replaced the items of the ocular staining score, Schirmer's test or unstimulated whole saliva. Sensitivity

decreased substantially when salivary gland biopsy or anti-SSA positivity were replaced by SGUS. In conclusion, addition of SGUS improves the feasibility of the ACR-EULAR criteria in clinical practice, by allowing rheumatologists to choose from a larger array of tests.

The REgistry of Sjögren syndrome in Umcg – LongiTudinal (RESULT) cohort is a cohort of patients with pSS or incomplete pSS, which has been set up to identify biomarkers and clinical parameters that determine and predict the longitudinal course of pSS. In the analysis described in **chapter 7**, the results of baseline SGUS evaluations were compared to clinical, laboratory and functional characteristics of 172 patients with pSS according to the ACR-EULAR criteria participating in RESULT. SGUS positive patients showed a distinct clinical phenotype compared to SGUS negative patients. Patients with abnormalities on SGUS had higher EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) scores, higher joint activity, higher levels of IgG and rheumatoid factor, lower levels of complements and lower leucocyte counts, and more often had anti-SSA antibodies and a positive biopsy. Furthermore, SGUS positive patients had longer disease duration, decreased glandular function, and more pSS-related damage. In contrast, SGUS negative patients reported more symptoms of fatigue and pain. SGUS can therefore be used as a tool to stratify patients already diagnosed with pSS.

Systemic treatment

In the final part of this thesis, the efficacy and safety of abatacept treatment in pSS was studied and the efficacy and safety of other systemic treatment options were reviewed. In **Chapter 8**, the results of the randomised, double blind Abatacept Sjögren Active Patients phase III (ASAPIII) trial were presented. The ASAPIII trial studied the efficacy and safety of abatacept treatment in 80 patients with pSS, with positive biopsies, short disease duration and active disease. Participants were randomised to receive weekly subcutaneous injections of abatacept or placebo for 24 weeks. The primary outcome, ESSDAI score at 24 weeks, did not significantly differ between abatacept and placebo treated patients (adjusted difference -1.3 (95% CI -4.1 to 1.6). Although abatacept did not significantly improve ESSPRI score as a continuous variable, we did see a higher proportion of patients who reached a minimal clinically important improvement of 1 point or 15% in ESSPRI score (58% in the abatacept group versus 21% in the placebo group, odds ratio 5.7, 95% CI 2.0-15.7, $p=0.001$). Considering the major impact of pSS on sexual function, the FSFI was included as an outcome measurement. Interestingly, sexual function was significantly better after 24 weeks of abatacept treatment, compared to placebo treatment. Other patient reported parameters were not significantly improved by abatacept. Salivary and tear gland function were not significantly improved by abatacept. Abatacept showed evident biological efficacy, as shown by a decrease in rheumatoid factor and IgG in the abatacept-treated group. Abatacept was well tolerated. No treatment related SAEs or deaths occurred and the number of adverse events was similar between treatment groups. Based on this trial, we cannot recommend abatacept treatment as standard of care to reduce systemic disease activity in patients with pSS. Further studies should evaluate whether

patients with specific clinical manifestations and biological characteristics might benefit from abatacept treatment.

Considering the well-established role of B-cell hyperactivity in pSS, the efficacy of B-cell depletion therapy with rituximab has been studied in a number of open label trials and randomized controlled trials (RCT) in pSS. In **Chapter 9**, the effects of rituximab on biological and clinical outcomes in pSS, and possible predictors of response to rituximab are reviewed. In multiple trials, rituximab has shown beneficial effects on B-cell hyperactivity, glandular morphology, symptoms of dryness and fatigue, and extraglandular manifestations including arthritis, haematological abnormalities, pulmonary involvement and vasculitis. However, clinical outcomes vary greatly between studies, due to differences in study populations, patient characteristics and definition of endpoints. Two RCTs did not meet their primary endpoint, which were composite endpoints of patient reported symptoms. Studies evaluating predictors of response to rituximab show that in patients with low salivary gland inflammation, rituximab treatment could prevent further glandular damage. On the other hand, rituximab ameliorates systemic disease activity in patients with high systemic disease activity and high numbers of infiltrating B-cells in the salivary glands. We concluded that rituximab treatment can be of value in a selected group of pSS patients.

Chapter 10 reviews the safety profile of several treatment options for pSS. Overall, symptomatic treatment has few side effects, and therefore is safe, but it is insufficient to achieve long-term relief and to prevent organ damage and exocrine gland dysfunction. As synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) show limited efficacy in pSS, with the exception of some patients with specific manifestations of pSS, the benefits of synthetic DMARDs often do not weigh up to the possible harms. Most biological DMARDs have shown acceptable safety profiles. However, the manner in which adverse events are reported in therapeutic trials in pSS varies greatly, which makes it difficult to compare safety results of different trials.

Samenvatting

Het primaire syndroom van Sjögren (pSS) is een systemische auto-immuun ziekte, welke wordt gekenmerkt door de infiltratie van lymfocyten (witte bloedcellen) in de speeksel- en traanklieren. pSS is een ziekte met vele facetten en kan zich presenteren met een breed spectrum aan symptomen. Naast droogheid van de mond en ogen kunnen patiënten klachten ervaren van een droge huid en vagina. Een groot deel van patiënten ervaart ernstige klachten van vermoeidheid, pijn in de spieren en peesaanhechtingen, en gewrichtsontstekingen. Ook kan er betrokkenheid zijn van diverse organen, zoals de huid, de longen en de nieren. Er is steeds meer bekend over de pathogenese van pSS en daaruit zijn vele potentiële aangrijpingspunten voor therapie naar voren gekomen. Desondanks bestaat er nog steeds een groot gebrek aan effectieve behandelingen van pSS. Het doel van dit promotieonderzoek was daarom om de kennis over pSS uit te breiden en de behandeling van pSS te verbeteren. Allereerst werden de prevalentie en pathogenese van vaginale droogte en seksueel disfunctioneren bij patiënten met pSS onderzocht, gezien er nog weinig bekend was over dit aspect van pSS. Daarnaast werd de waarde van nieuwe methoden om patiënten met pSS te classificeren geëvalueerd: de nieuwe ACR-EULAR classificatie criteria en speekselklierechografie. Tot slot werden de effectiviteit en veiligheid van behandeling van pSS met abatacept en andere systemische behandelingen onderzocht.

Vaginale droogte en seksueel disfunctioneren

In het eerste gedeelte van dit proefschrift werd de invloed van pSS op het seksueel functioneren beschreven en is de pathogenese van het ontstaan van vaginale droogte bij patiënten met pSS onderzocht. In **hoofdstuk 2** staat een patiënt-controle onderzoek beschreven waarin 46 patiënten en 43 gezonde controles de Female Sexual Function Index (FSFI) hebben ingevuld, een gevalideerde vragenlijst over seksuele functie. Daarnaast hebben de deelnemers vragenlijsten ingevuld over lichamelijke en mentale klachten die van invloed zouden kunnen zijn op het seksueel functioneren. Vrouwen met pSS bleken een significant slechtere seksuele functie te ervaren dan gezonde controle vrouwen (mediane FSFI 20,6 vs. 30,3, $p < 0,001$). Vrouwen met pSS rapporteerden ook meer zorgen omtrent hun seksueel functioneren en waren minder vaak seksueel actief vergeleken met controle vrouwen (76% vs. 93%, $p < 0,05$). Binnen de groep van pSS patiënten werd een verband gevonden tussen seksueel disfunctioneren en symptomen van pSS, gemeten met de EULAR Sjögren's syndrome patient reported index (ESSPRI). Ook symptomen van vermoeidheid, angst, depressie, ontevredenheid over de relatie met hun partner en een lagere mentale kwaliteit van leven waren geassocieerd met seksueel disfunctioneren. Uit een statistisch model bleek dat de aanwezigheid van symptomen van depressie voorspellend waren voor de aanwezigheid van seksueel disfunctioneren. Daarentegen werd geen verband gevonden tussen seksueel disfunctioneren en systemische ziekteactiviteit.

Ondanks de grote invloed van vaginale droogte op de seksuele functie bij vrouwen met pSS, is weinig bekend over de oorzaak van dit symptoom. In het patiënt-controleonderzoek dat

wordt beschreven in **hoofdstuk 3** werd daarom onderzocht of er klinische, histopathologische of immunologische veranderingen aanwezig zijn in de vagina en baarmoederhals van 9 premenopauzale vrouwen met pSS, vergeleken met 8 premenopauzale controle vrouwen zonder pSS. Bij vrouwen met pSS werd tijdens een gynaecologisch onderzoek een verminderde vaginale gezondheid gezien vergeleken met controles. Vaginale biopten van vrouwen met pSS toonden hogere aantallen van CD45⁺ leukocyten (witte bloedcellen) en CD3⁺ lymfocyten (T-cellen). In biopten uit de baarmoederhals werden hogere aantallen CD20⁺ lymfocyten (B-cellen) gezien bij vrouwen met pSS. Na kleuring van de biopten met merkers om de cellen rondom bloedvaten en lymfevaten te kunnen onderscheiden, werd een afname van het aantal vasculaire gladde spiercellen in de vagina van pSS patiënten gevonden. Gladde spiercellen zijn belangrijk voor de bevochtiging van de vagina, doordat ze zorgen voor verwijding van de bloedvaten in de vagina tijdens opwinding. Afname van het aantal gladde spiercellen zou derhalve de bevochtiging van de vagina negatief kunnen beïnvloeden. In materiaal dat uit de binnenkant van de baarmoederhals was afgenomen, werd bij pSS patiënten een hoger gehalte van het chemokine CXCL10 gevonden. De productie van CXCL10 wordt gestimuleerd door het cytokine interferon. Een relatie tussen overactiviteit van het interferon systeem en vasculair disfunctioneren is eerder beschreven bij systemische lupus erythematosus en zou ook bij Sjögren aanwezig kunnen zijn. Deze resultaten suggereren derhalve dat vaginale droogte bij pSS mogelijk het gevolg is van disfunctioneren van de bloedvaten in de vagina ten gevolge van overactiviteit van het interferon systeem.

Het menselijke microbioom bestaat uit alle bacteriën die in en op het menselijk lichaam leven, en bestaat normaliter uit veel bacteriën van veel verschillende soorten. Uit eerder onderzoek is gebleken dat bij pSS patiënten het microbioom in de mond wordt verstoord door droogheid van de mond. Daarom werd in de in hoofdstuk 4 beschreven studie onderzocht of bij pSS patiënten ook het vaginale microbioom wordt beïnvloedt door vaginale droogte. Dit onderzoek is uitgevoerd in dezelfde populatie van 9 premenopauzale vrouwen met pSS en 8 premenopauzale controle vrouwen die in hoofdstuk 3 is beschreven. Er werden tussen patiënten en controles geen significante verschillen gevonden in de bacteriële samenstelling van spoelingen van de vagina en materiaal dat uit de baarmoederhals was afgenomen. Ook werd geen verband gevonden tussen vaginale droogte bij pSS en de verdeling van de drie meest voorkomende vaginale bacteriële genera. De aanwezigheid van vaginale droogte bij pSS lijkt derhalve de balans van het vaginale ecosysteem niet negatief te beïnvloeden.

Classificatie en stratificatie

In het tweede gedeelte van dit proefschrift werden de nieuwe American College of Rheumatology – European League Against Rheumatism (ACR-EULAR) criteria voor de classificatie van pSS patiënten, en de toegevoegde waarde van echografie van de speekselklieren voor de classificatie en stratificatie van pSS patiënten besproken. De ACR-EULAR criteria bestaan uit 5 onderdelen, welke gewogen worden meegeteld voor de totale

score. Een speekselklierbiopsie met een focus score van ≥ 1 en de aanwezigheid van anti-SSA antilichamen in het bloed leveren elk 3 punten op. Een verminderde speekselproductie, een positieve Schirmer's test (verminderde traanproductie) of verhoogde ocular staining score (sterkere aankleuring van het beschadigde oogoppervlak) leveren elk 1 punt op. De maximale score is 9, en bij een opgetelde score van ≥ 4 worden patiënten als pSS geassocieerd.

In **hoofdstuk 5** werd de waarde van de ACR-EULAR criteria onderzocht in een prospectief multidisciplinair cohort van 114 patiënten met een klinische verdenking op pSS. Het klinische diagnostische oordeel van een groep van 3 medische experts werd als gouden standaard gehanteerd. Onze studie bevestigde dat de ACR-EULAR criteria nauwkeurig onderscheid kunnen maken tussen patiënten met en zonder pSS. Voor de classificatie werd gebruik gemaakt van speekselklierbiopsies uit de parotisklier of uit speekselkliertjes gelegen in de lip. Bij beide methodes voor het nemen van speekselklierbiopsies kon met de ACR-EULAR criteria goed onderscheid gemaakt worden tussen patiënten met en zonder pSS. Wanneer er speekselklierbiopsies uit de lip werden gebruikt, hadden de ACR-EULAR classificatie criteria een sensitiviteit van 97% (percentage terecht positieve uitslagen onder de zieke personen) en een specificiteit van 83% (percentage terecht negatieve testuitslagen onder de niet-zieke personen). Wanneer er biopsies uit de parotisklier werden gebruikt, was de sensitiviteit van de ACR-EULAR criteria 91% en de specificiteit 92%. Sommige patiënten zonder pSS werden door de ACR-EULAR criteria ten onrechte als pSS patiënt geassocieerd, met name wanneer patiënten een ACR-EULAR score hadden van 4 tot en met 6 punten. De validiteit (geldigheid) van de ACR-EULAR criteria was gelijk aan die van de American European Consensus Group (AECG) criteria uit 2002, welke tot nu toe veel gebruikt werden voor studies met pSS patiënten. Vergeleken met de ACR criteria uit 2012 hadden de ACR-EULAR criteria een hogere sensitiviteit maar lagere specificiteit. Tot slot werd gekeken naar de validiteit van de individuele items van de ACR-EULAR criteria, waaruit bleek dat op basis van de secretiesnelheid van ongestimuleerd speeksel en de Schirmer test geen goed onderscheid kon worden gemaakt tussen patiënten met en zonder pSS.

Speekselklierechografie heeft goede diagnostische eigenschappen laten zien bij het vaststellen van pSS. Bij een groot deel van de patiënten met pSS zijn bij echografie van de speekselklieren hypoechogene (donkere) gebieden te zien. We hebben daarom onderzocht of speekselklierechografie als extra item kan worden toegevoegd aan de ACR-EULAR criteria (**hoofdstuk 6**). Daarvoor werd een simpel scoringssysteem gebruikt, welke bestond uit de gemiddelde score voor de aanwezigheid van hypoechogene gebieden in de parotisklier en submandibulaire speekselklier aan één zijde van het lichaam. In een cohort van 243 patiënten bij wie speekselklierechografie werd verricht in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) bleek dat speekselklierechografie het beste kon worden toegevoegd aan de ACR-EULAR criteria met een gewicht van 1 punt. Na toevoeging van speekselklierechografie aan de huidige onderdelen bleek het optimale afkappunt voor de ACR-EULAR score voor

classificatie als pSS nog steeds ≥ 4 punten te zijn. De validiteit van de ACR-EULAR criteria bleef hoog na toevoeging van speekselklierechografie aan de huidige onderdelen. De nauwkeurigheid van de ACR-EULAR criteria bleef tevens gelijk wanneer de items ocular staining score, Schirmer test of ongestimuleerde speekselsecretie snelheid werden vervangen door speekselklierechografie. De sensitiviteit van de criteria nam echter af wanneer het speekselklierbiopt of aanwezigheid van anti-SSA antistoffen werden vervangen door speekselklierechografie. Speekselklierechografie kan het speekselklierbiopt dus niet volledig vervangen, maar bij een deel van de patiënten een biopt wel overbodig maken voor het vaststellen van de classificatie, bijvoorbeeld wanneer de speekselklierechografie afwijkend is en er tevens anti-SSA antistoffen aanwezig zijn. Wanneer speekselklierechografie wordt toegevoegd aan de bestaande ACR-EULAR criteria worden deze criteria beter toepasbaar in de dagelijkse klinische praktijk, omdat artsen dan uit een breder aanbod van diagnostische onderzoeken kunnen kiezen. Bovendien is een echoapparaat in veel reumatologie klinieken reeds beschikbaar.

Het Registry of Sjögren syndrome in Umcg – LongiTudinal (RESULT) cohort is een onderzoek waarin patiënten met pSS gedurende 10 jaar in het UMCG gevolgd worden. Het RESULT cohort is opgestart met als doel om biologische en klinische parameters te identificeren welke het ziektebeloop van pSS op de lange termijn kunnen voorspellen. In de analyse die wordt beschreven in hoofdstuk 7 werden uitkomsten van speekselklierechografie vergeleken met klinische kenmerken, laboratorium uitkomsten en de speeksel- en traanklierfunctie van 172 patiënten met pSS die voldoen aan classificatie volgens de ACR-EULAR criteria en die deelnemen aan het RESULT cohort. Patiënten met afwijkende bevindingen bij speekselklierechografie lieten een ander klinisch fenotype zien dan patiënten met normale speekselklierechografie. Patiënten met afwijkende speekselklierechografie hadden hogere EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) scores, meer last van gewrichtsontstekingen, hogere IgG en reumafactor waarden, lagere complement waarden, lagere aantallen witte bloedcellen, vaker anti-SSA antistoffen en vaker een afwijkend speekselklierbiopt. Daarnaast hadden patiënten met afwijkende speekselklierechografie een langere ziekteduur en een slechtere speeksel- en traanklierfunctie. Patiënten met normale bevindingen bij speekselklierechografie daarentegen rapporteerden meer symptomen van vermoeidheid en pijn. Speekselklierechografie kan derhalve worden gebruikt om patiënten met pSS te stratificeren (in groepen met gelijke kenmerken te verdelen).

Systemische behandeling

In het laatste gedeelte van dit proefschrift werden de effectiviteit en veiligheid van behandeling van pSS met abatacept onderzocht, en werd een overzicht gegeven van de effectiviteit en veiligheid van andere systemische behandelopties voor pSS. In **hoofdstuk 8** zijn de resultaten van de gerandomiseerde, dubbel blinde Abatacept Sjögren Active Patients fase III (ASAPIII) studie beschreven. In de ASAPIII studie werden 80 patiënten met

pSS met een afwijkend speekselklierbiopt, korte ziekteduur en actieve ziekte (op basis van een ESSDAI score van ≥ 5) gedurende 24 weken behandeld middels wekelijkse onderhuidse injecties met abatacept of placebo. Na 24 weken werd tussen patiënten die met abatacept of placebo waren behandeld geen significant verschil gevonden in de primaire uitkomstmaat, de systemische ziekte activiteit gemeten met de ESSDAI score na 24 weken. Het verschil in ESSDAI score tussen de groepen in week 24, gecorrigeerd voor de ESSDAI waardes ten tijde van de start van de studie, was -1,3 (95%CI -4,1 tot 1,6). In zowel de placebo als de abatacept groep werd een verbetering gezien in de systemische ziekteactiviteit.

Er werd geen verschil gezien tussen de groepen in ESSPRI score als continue uitkomstmaat. Wel was er in de abatacept groep een hoger percentage patiënten dat een minimale klinisch relevante verbetering van ten minste 1 punt of 15% in ESSPRI score liet zien (58% in de abatacept groep versus 21% in de placebo groep, $p=0,001$). Gezien de grote impact van pSS op het seksueel functioneren werd ook het effect van abatacept op de FSFI onderzocht. Het seksueel functioneren bleek significant beter te zijn bij deelnemers die met abatacept waren behandeld vergeleken met deelnemers die met placebo waren behandeld. Er werd echter geen significant effect van abatacept op andere patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten gezien, waaronder vermoeidheid en kwaliteit van leven. Ook de speeksel- en traanklierfunctie verbeterden niet significant door behandeling met abatacept. Wel toonde abatacept duidelijke effecten op laboratorium parameters. Reumafactor en IgG werden verlaagd door abatacept. De behandeling met abatacept werd goed verdragen door de deelnemers. Er werden geen ernstige bijwerkingen gezien die gerelateerd waren aan de behandeling en geen van de deelnemers overleed tijdens de behandeling. Bovendien was het totale aantal bijwerkingen vergelijkbaar in de abatacept en placebo groep.

Op basis van deze resultaten kunnen we abatacept niet aanraden als standaard behandeling om de systemische ziekteactiviteit te verlagen bij patiënten met pSS. In nadere analyses moet worden onderzocht of patiënten met specifieke klinische uitingen van pSS of specifieke biologische kenmerken mogelijk meer baat hebben bij behandeling met abatacept.

Aangezien hyperactiviteit van B-cellen een belangrijke rol speelt in de pathogenese van pSS, werd in meerdere open label trials en gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trials onderzocht of uitschakelen van de B-cellen door middel van rituximab effect heeft op pSS. In **hoofdstuk 9** wordt een overzicht gegeven van het effect van rituximab op biologische en klinische uitkomstmaten bij patiënten met pSS, en van mogelijke biomarkers die de effectiviteit van rituximab kunnen voorspellen. Uit dit overzicht blijkt dat de klinische effecten van rituximab sterk wisselen tussen de verschillende studies, mogelijk door verschillen in de studie populaties, in de kenmerken van de geïncludeerde patiënten en in de gebruikte uitkomstmaten. In meerdere kleinere trials liet rituximab gunstige effecten zien op symptomen van droogheid en vermoeidheid, extra-glandulaire (systemische) uitingen van

pSS zoals gewrichtsontsteking, afwijkingen in het bloed, longbetrokkenheid en vasculitis, B-cel hyperactiviteit en de morfologie van speekselklieren. Twee grotere gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies hebben echter hun primaire uitkomstmaat niet behaald. Het primaire eindpunt bestond in beide onderzoeken uit samengestelde uitkomstmaten die bestonden uit diverse patiënt-gerapporteerde symptomen. Aanvullende analyses, waarin werd gezocht naar factoren die het effect van rituximab kunnen voorspellen, lieten zien dat behandeling met rituximab bij patiënten met weinig ontsteking in de speekselklieren mogelijk schade aan de klieren kan voorkomen. Anderzijds kan rituximab de systemische ziekteactiviteit verlagen bij patiënten met hoge systemische ziekteactiviteit aan het begin van de behandeling, en met hoge aantallen B-cellen in de speekselklieren. Behandeling met rituximab heeft niet bij alle patiënten effect, maar kan gunstig zijn voor een geselecteerde groep patiënten met pSS.

Hoofdstuk 10 biedt een overzicht van de bijwerkingen van verschillende behandelopties voor pSS. Preparaten die verlichting van symptomen geven, zoals oogdruppels of parasymphaticomimetica, geven over het algemeen weinig bijwerkingen. Symptoomgerichte therapie biedt echter onvoldoende verlichting op de lange termijn en kan geen schade aan de organen en traan- en speekselklieren voorkomen. Omdat synthetische immuun-regulerende medicijnen (DMARDs) over het algemeen een beperkt effect tonen bij patiënten met pSS, met uitzondering van patiënten met bepaalde specifieke manifestaties, wegen de voordelen van deze medicijnen niet altijd op tegen de nadelen. De verwachte effecten moeten daarom goed worden afgewogen tegen de mogelijke bijwerkingen. De meeste biologische DMARDs laten een acceptabel veiligheidsprofiel zien. De manier waarop bijwerkingen zijn gerapporteerd in de verschillende onderzoeken naar nieuwe medicijnen voor pSS varieert echter sterk, waardoor het moeilijk is om de resultaten van de verschillende studies met elkaar te vergelijken.

Dankwoord

De afgelopen jaren ben ik door vele enthousiaste, bevlogen en lieve mensen geholpen bij de totstandkoming van dit proefschrift. Ik wil graag een aantal mensen in het bijzonder bedanken.

Allereerst wil ik graag alle deelnemers aan de onderzoeken in dit proefschrift bedanken. Bij een heterogene ziekte zoals de ziekte van Sjögren is iedere patiënt uniek, en daarmee van grote waarde. Bedankt voor jullie grote inzet.

Prof. dr. H. Bootsma, beste Hendrika. Bijna 7 jaar geleden bedacht jij dat er een groot gebrek was aan onderzoek naar de seksuele functie bij Sjögren. Dit bleek een schot in de roos. Ondertussen zijn we goed op elkaar ingespeeld. Jouw doelgerichte en positieve instelling gaan goed samen met mijn nauwkeurigheid en organisatievaardigheden. Je daagde me uit en gaf me de ruimte om mezelf te ontwikkelen, van coassistent tot zelfverzekerde arts-onderzoeker. Bedankt voor je begeleiding, ik hoop dat we in de toekomst nog mooie projecten mogen doen samen.

Prof. dr. F.G.M. Kroese, beste Frans. Het is alweer 12 jaar geleden dat ik zo groen as gras voor het eerst van je colleges mocht genieten. Elk college was een feest. De afgelopen jaren heb je dan ook mijn enthousiasme voor het onderwijs weer aangewakkerd, wat een geluk dat ik bij jou de kunst mocht afkijken. Als promotor stimuleerde je me om zelf te bedenken welke richting ik op wil. Je kreeg het zelfs voor elkaar dat ik als clinicus toch vele dagen op het lab doorbracht en daarmee veel leerde over immunologie. Bedankt voor je begeleiding, waarbij ik altijd bij je kon aankloppen voor een peptalk, maar ook gewoon voor de gezelligheid.

Prof. dr. A. Vissink, beste Arjan. Je hebt je jaren afgevraagd wie de eerste zou zijn: Wouter of ik? Wouter heeft uiteindelijk gewonnen, en nu ben ik zelf aan de beurt. Als promotor vorm jij een link tussen onze promoties. Je enthousiasme werkt aanstekelijk en stimulerend. Je hebt me vele malen uit de brand geholpen wanneer ik weer eens teveel woorden gebruikt had voor een manuscript. 'Stuur maar even naar Arjan' werd er dan gezegd, en binnen een dag had je dan ook altijd gereageerd. Bedankt voor je begeleiding.

Dr. S. Arends, beste Suzanne. Vele uren hebben wij samen op jouw kamer zitten brainstormen over een onderzoeksozet, analyse, of manuscript. Ik kwam dan altijd weer vol inspiratie en een bomvolle to-do lijst jouw kamer uit. Je wist me verder te helpen als ik even vastliep. Ik heb veel van je geleerd op het gebied van de epidemiologie, maar ook wat betreft alle andere vaardigheden die je nodig hebt als onderzoeker. We hebben het een tijdje zonder je moeten redden, waardoor maar al te duidelijk werd hoe belangrijk jouw rol is in het Sjögren team. Ik ben blij dat je goed bent hersteld. Bedankt voor je begeleiding.

Prof. dr. H.W. Nijman, Prof. dr. J.M. van Laar, Prof. dr. A.E. Voskuyl, hooggeleerde leden van de beoordelingscommissie. Hartelijk dank voor het vrijmaken van uw kostbare tijd voor de beoordeling van mijn proefschrift.

Lieve **Wouter** en **Gwenny**, mijn paranimfen, jullie zijn beide heel waardevol geweest tijdens mijn promotietraject. De afgelopen maanden bleek dat nog eens extra. Met elke vraag kon ik bij jullie terecht. Jullie ontspannen en pragmatische instelling was precies wat ik nodig had. Wouter, wat ben ik blij met jou als tweelingbroer en paranimf. Altijd iemand in de buurt die precies weet wat je meemaakt en die je als geen ander kent. Jij ging tandheelkunde studeren, ik geneeskunde, maar allebei kwamen we terecht op de derde verdieping van het UMCG voor een promotietraject. Bedankt voor je luisterend oor de afgelopen jaren, en je blijft natuurlijk altijd welkom om onze bierkoelkast te plunderen. Gwenny, 4 jaar lang hebben we het gezellig gehad, samen op kantoor. Zoals Sarah jouw grote 'lab sister' was, was jij dat voor mij. Voor elke vraag kon ik bij jou terecht. Ik ben blij dat ik jou in ruil daarvoor kon helpen met METc aanvragen en SPSS. Onze reis naar de ACR in Atlanta afgelopen jaar voelde als een fijne 'trip down memory lane'. Ik ben al een tijdje weg uit de flat, maar kom nog graag af en toe op bezoek en hoop dat we onze samenwerking nog vele jaren kunnen voortzetten.

Beste collega's van de Sjögren/SLE groep: jullie zijn een fijne groep om mee samen te werken. Ik kijk terug op mooie momenten samen, van taart eten op kantoor, tot bootcampen in het plantsoen. **Greetje**, jij bent vanaf het begin een grote steun geweest. Ik kon altijd bij jou terecht voor patiënt gerelateerde vragen, of om mee te denken over de logistiek. Je tijdsinvestering in mijn onderzoeken heeft mij flink vooruit geholpen. Ik heb bewondering voor je communicatievaardigheden en heb daar veel van geleerd. **Erlin, Esther, Konstantina**, bedankt voor de gezelligheid en fijne samenwerking. Ik heb veel gehad aan jullie unieke expertises en vaardigheden. Hematologie koekjes bakken met Erlin, San Diego verkennen met Esther en paranimf zijn voor Konstantina. Het zijn mooie herinneringen en het was altijd gezellig. **Sarah**, ik vond het super gezellig met jou naast me op kantoor. Je bent met jouw kennis en ideeën een hele goede toevoeging aan ons team. **Robin**, jouw enthousiasme over het onderzoek naar seksuele functie en vaginale droogte bij het syndroom van Sjögren werkte aanstekelijk. Ook bedankt voor je grote inspanningen om de ASAPIII studie af te ronden. **Marthe**, je begon ooit bij ons voor wat invoerwerk, maar daar kwam een mooi gezamenlijk project uit en ondertussen ben je een volwaardige collega. Succes met je MD-PhD traject. **Taco**, jij bleef als enige man in het team heel wijselijk weg uit de Sjögren girls app-groep, maar jij hoorde er natuurlijk ook bij. Bedankt voor onze samenwerking, die tot een mooi hoofdstuk heeft geleid. **Annie, Silvia** en **Janneke**, bedankt voor de gezelligheid, de hulp bij mijn translationele uitstapjes en jullie geduld met een onervaren arts op het lab. **Xiaoyan**, thank you for the dumpling-making lesson and good luck with your defense. Ook **Uzma** en **Rick** bedank ik voor de gezelligheid en wens ik veel succes de komende jaren. **Liseth**, in het martini ziekenhuis vond ik het altijd al fijn samenwerken met je, leuk dat je nu bij de Sjögren girls hebt gevoegd. Ik wens je veel succes met

je promotietraject. **Dr. A.J. Stel**, beste Alja, tijdens mijn co-schap reumatologie in M1 was jij een van de eersten die mij enthousiast maakte voor de reumatologie. Bedankt daarvoor en dat ik de kunst van de speekselklierechografie van je mocht afkijken. **Dr. E. Brouwer**, beste Liesbeth, bedankt voor je betrokkenheid en hulp bij de klinische onderzoeken.

I would also like to thank all current and former PhD students at the department of Rheumatology and Clinical Immunology for all the good times: **Yannick, Wietske, Jacolien, Lei, Judith, Niels, Fleur, Qi, Lucas, Koen, Fiona, Christien, Anouk, Rosanne** and **William**. Visiting NYC with Judith, Koen and Fiona, becoming a finalist in Wie is de Mol (even though I had no idea who the 'mol' was, good job Fleur!) and dancing all night in the Tox Bar at Schiermonnikoog were highlights of my PhD time.

Janita en **Ellis** wil ik graag bedanken voor hun grote inspanningen rondom de logistiek van de ASAP en RESULT studie. Wat een klus! De inzet van de medewerkers van de polikliniek, waaronder **Ragonda** en **Eefke**, was daarbij ook van groot belang. Ook **Janny, Marjolein** en **Kiki** wil ik bedanken voor de administratieve hulp bij de meest uiteenlopende zaken.

Alle medewerkers van de afdelingen kaakchirurgie, oogheelkunde, gynaecologie en pathologie wil ik bedanken voor de prettige samenwerking. De multidisciplinaire samenwerking tussen onze afdelingen is van groot belang voor het onderzoek naar de ziekte van Sjögren. Een aantal mensen wil ik daarbij specifiek benoemen. **Prof. dr. F.K.L. Spijkervet**, beste Fred, bedankt voor het afnemen van alle parotisbiopten en betrokkenheid bij dit proefschrift. **Jenny van den Akker, Judith Baldi, Sitske Oort** en alle mondhygiënist, bedankt voor jullie bijdrage aan de logistiek en de speekselafnames. **Drs. Nicole Sillevis Smitt-Kamminga, dr. Jelle Vehof, dr. Leonie Los** en **Lisette Olie**, bedankt voor het verzamelen van de oogheelkundige data en het meedenken over de interpretatie hiervan. **Prof. dr. Marian Mourits, dr. Karin van der Tuuk**, bedankt voor jullie enthousiaste betrokkenheid bij ons onderzoek vanuit de gynaecologie. Onze samenwerking op een gloednieuw onderzoeksgebied heeft geleid tot waardevolle resultaten. **Prof. dr. Harry Hollema**, bedankt voor de vele sessies achter de microscoop, waarbij je mij wegwijs hebt gemaakt in de histologie van de vagina. Geniet van je pensioen. **Dr. Bert van der Vegt**, bedankt voor het beoordelen van vele speekselklierbiopten.

Dr. B. Kuenen, en **dr. K. Hoogenberg**, beste Bart en Klaas, opleiders bij de interne geneeskunde in het Martini ziekenhuis. Bedankt dat jullie mij de ruimte hebben gegeven om tijdens mijn vooropleiding mijn promotie af te maken, maar ook op andere gebieden de verdieping op te zoeken. Ook alle andere collega's in het Martini wil ik van harte bedanken, jullie maken van het Martini ziekenhuis een hele fijne plek om te werken.

Lieve vrienden en vriendinnen, bedankt voor jullie vriendschap en het bieden van afleiding wanneer nodig. Twee vriendinnen wil ik in het bijzonder noemen. Lieve **Kristina**, mijn

studievriendinnetje, al bijna 13 jaar! Met jou kan ik goede gesprekken voeren, maar ook gewoon helemaal los gaan op de dansvloer. Ik hoop dat we dat blijven doen tot we oude besjes zijn. Ik wens jou en Lex veel geluk toe en kan niet wachten om de kleine te ontmoeten. Lieve **Hilda**, of het nou tijdens de bootcamp of in de moestuin is, met jou kan ik altijd even lekker bijkomen van de dagelijkse hectiek. Bedankt dat ik de afgelopen jaren al mijn dagelijks frustraties bij je kwijt kon. Ook voor jou en Sjoerd is er een mooi nieuw avontuur in de maak, ik wens jullie daarbij veel geluk.

Lieve **mama, papa, Gemma** en **Klaas, Freke** en **Itamar, Wouter** en **Leonieke**. Bedankt voor jullie liefde en steun. Afgelopen jaar was best pittig, maar dit heeft ons dichter bij elkaar gebracht. Nu we elkaar even minder zien door dat vervelende virus, besef ik des te meer hoe belangrijk jullie voor mij zijn. En de knuffel- en speelsessies met mijn lieve nichtjes en neefjes mis ik al helemaal!

Lieve **Jan** en **Ria, Mark, Bas** en **Elzemiek**. Vanaf het moment dat Matthijs me voor het eerst meenam naar de Noordes heb ik mij ontzettend welkom gevoeld in jullie familie. Bedankt voor jullie warmte, liefde en interesse.

Lieve **Matthijs**, dankjewel voor alle manieren waarop je me de afgelopen 10 jaar hebt geholpen. Jouw nuchtere blik helpt me verder als ik weer eens beren op de weg zie. Als wij samenwerken ontstaan er mooie dingen, zoals de cover van dit proefschrift. Bedankt dat je me er af en toe aan herinnert dat er belangrijkere dingen zijn in het leven dan werken. Een knuffel van jou is het beste medicijn tegen stress. Ik hou van je.

CURRICULUM VITAE

Jolien Francisca van Nimwegen was born in Leeuwarden on March 15th, 1989. After finishing high school in 2007 at the Piter Jelles Stedelijk Gymnasium in Leeuwarden, she studied medicine at the University of Groningen. In the final year of her medical education, she followed clinical internships in Internal Medicine and Rheumatology, and wrote a thesis on the impact of primary Sjögren's syndrome on female sexual function. After obtaining her medical degree in 2013, she continued as a PhD candidate under the guidance of prof. dr. H. Bootsma, prof. dr. F.G.M. Kroese, prof. dr. A. Vissink and dr. S. Arends at the department of Rheumatology and Clinical Immunology of the University Medical Center Groningen. Her PhD thesis focused on vaginal dryness in primary Sjögren's syndrome, and the classification, diagnosis, and systemic treatment of primary Sjögren's syndrome. She presented her work at several national and international conferences including the European League Against Rheumatism (EULAR), the American College of Rheumatology (ACR), the International Symposium on Sjögren's Syndrome (ISSS), and the Dutch Society for Rheumatology (NVR) annual meeting. In 2018, she enrolled in the training to become a rheumatologist at the University Medical Center Groningen, starting as a resident in Internal Medicine at the Martini hospital in Groningen. In 2019, she received a university teaching qualification in higher education.

LIST OF PUBLICATIONS

Mossel E, **van Nimwegen JF**, Stel AJ, Wijnsma R, Delli K, van Zuiden GS, Olie L, Vehof J, Los LI, Vissink A, Kroese FGM, Arends S, Bootsma H. Clinical phenotyping of primary Sjögren's patients using salivary gland ultrasonography – data from the Registry of Sjögren syndrome in Umcg Longitudinal (RESULT) cohort. Manuscript submitted.

Van Nimwegen JF, Van der Tuuk K, Liefers SC, Verstappen GM, Visser A, Wijnsma RF, Vissink A, Hollema H, Mourits MJE, Bootsma H, Kroese FGM. Vaginal dryness in primary Sjögren's syndrome: a histopathological case-control study. *Rheumatology*; published online first: 11 February 2020.

Van Nimwegen JF, Mossel E, Van Zuiden GS, Wijnsma RF, Delli K, Stel AJ, Van der Vegt B, Haacke EA, Olie L, Los LI, Verstappen GM, Pringle SA, Spijkervet FKL, Kroese FGM, Vissink A, Arends S, Bootsma H. Abatacept treatment of patients with early active primary Sjögren's syndrome – randomized, placebo-controlled ASAP III study. *The Lancet Rheumatology* 2020;2:PE153-E163.

Heus A, Arends S, **Van Nimwegen JF**, Stel AJ, Nossent GD, Bootsma H. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome, as measured by the ESSDAI. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2020;49:38-46.

Van Nimwegen JF, Mossel E, Delli K, Van Ginkel MS, Stel AJ, Kroese FGM, Spijkervet FKL, Vissink A, Arends S, Bootsma H. Incorporation of salivary gland ultrasonography into the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR-EULAR) criteria for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care and Research* 2020;72:583-590.

Van Ginkel MS, Haacke EA, Bootsma H, Arends S, **Van Nimwegen JF**, Verstappen GM, Spijkervet FKL, Vissink A, Van der Vegt B, Kroese FGM. Presence of intraepithelial B-lymphocytes is associated with the formation of lymphoepithelial lesions in salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2019; 37 Suppl 118:42-48.

van der Meulen TA, **Van Nimwegen JF**, Harmsen HJM, Liefers SC, Van der Tuuk K, Kroese FGM, Mourits MJE, Vissink A, Bootsma H. Normal vaginal microbiome in women with primary Sjögren's syndrome associated vaginal dryness. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:707-709.

Verstappen GM, Moerman RV, **Van Nimwegen JF**, Van Ginkel MS, Bijzet J, Mossel E, Vissink A, Hazenberg BPC, Arends S, Kroese FGM, Bootsma H. Serum immunoglobulin free light chains are sensitive biomarkers for monitoring disease activity and treatment response in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2018;57:1812-1821.

Mossel E, Delli K, Arends S, Haacke EA, Van der Vegt B, **Van Nimwegen JF**, Stel AJ, Spijkervet FKL, Vissink A, Kroese FGM, Bootsma H. Can ultrasound of the major salivary glands assess histopathological changes induced by treatment with rituximab in primary Sjögren's syndrome? *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:e27.

Van Nimwegen JF, Van Ginkel MS, Arends S, Haacke EA, Van der Vegt B, Sillevius Smit-Kamminga N, Spijkervet FKL, Kroese FGM, Stel AJ, Brouwer E, Vissink A, Bootsma H. Validation of the ACR-EULAR criteria for primary Sjögren's syndrome in a Dutch prospective diagnostic cohort. *Rheumatology* 2018;57:818-825.

Mossel E, Arends S, **Van Nimwegen JF**, Delli K, Stel AJ, Kroese FGM, Spijkervet FKL, Vissink A, Bootsma H. Scoring hypoechogenic areas in one parotid and one submandibular gland increases feasibility of ultrasound in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:556-562.

Delli K, Arends S, **Van Nimwegen JF**, Dijkstra PU, Stel AJ, Spijkervet FKL, Bootsma H, Vissink A. Ultrasound of the major salivary glands is a reliable imaging technique in patients with clinically suspected primary Sjögren's syndrome. *Ultraschall in der Medizin* 2018;39:328-333.

Mossel E, Delli K, **Van Nimwegen JF**, Stel AJ, Haacke EA, Kroese FGM, Spijkervet FKL, Vissink A, Arends S, Bootsma H. The parotid gland connection: ultrasound and biopsies in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:e38.

Mossel E, Delli K, **Van Nimwegen JF**, Stel AJ, Kroese FGM, Spijkervet FKL, Vissink A, Arends S, Bootsma H, on behalf of the EULAR US-pSS study group. Ultrasonography of major salivary glands compared to parotid and labial gland biopsy and classification criteria in patients with clinically suspected primary Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1883-1889.

Verstappen GM, **Van Nimwegen JF**, Vissink A, Kroese FGM, Bootsma H. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Clinical Immunology* 2017;182:62-71.

Van Nimwegen JF, Moerman RV, Sillevius Smitt N, Brouwer E, Bootsma H, Vissink A. Safety of treatments for primary Sjögren's syndrome. *Expert Opinion on Drug Safety* 2016;15:513-24.

Bouma HR, Bootsma H, **Van Nimwegen JF**, Haacke EA, Spijkervet FKL, Vissink A, Kroese FGM. Aging and Immunopathology in primary Sjögren's syndrome. *Current Aging Science* 2015;8:202-13.

Van Nimwegen JF, Arends S, Van Zuiden GS, Vissink A, Kroese FGM, Bootsma H. Seksuele functie bij vrouwen met het primaire syndroom van Sjögren. Tijdschrift voor seksuologie 2015;39:149-157.

Van Nimwegen JF, Arends S, Van Zuiden GS, Vissink A, Kroese FGM, Bootsma H. The impact of primary Sjögren's syndrome on female sexual functioning. Rheumatology 2015;54:1286-93.

LIST OF ABBREVIATIONS

ACR	American college of rheumatology
AD	adjusted difference
AE	adverse event
AECG	American European consensus group
ALAT	alanine aminotransferase
ANA	anti-nuclear antibodies
APC	antigen presenting cell
APRIL	a proliferation-inducing ligand
ASAPIII	abatacept Sjögren active patients phase III trial
ASAT	aspartate aminotransferase
AUC	area under the ROC curve
BAFF	B-cell activating factor
bDMARD	biological disease-modifying anti-rheumatic drug
BMI	body mass index
BTK	Bruton's tyrosine kinase
CI	confidence interval
CONSORT	consolidated standardss of reporting trials
CRP	C-reactive protein
cTfh cell	circulating T follicular helper cell
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
CTS	community state types
CVL	cervicovaginal lavage
D2-40	anti-podoplanin, clone D2-40
DAS-28	28-joint disease activity score
DMARD	disease-modifying anti-rheumatic drug
EQ-5D-5L	5-level EuroQol five dimensions health status questionnaire
ERG	avian V-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog
ES	endocervical swab
ESR	erythrocyte sedimentation rate
ESSDAI	EULAR Sjögren's syndrome disease activity index
ESSPRI	EULAR Sjögren's syndrome patient reported index
EULAR	European league against rheumatism
FACS	fluorescence-activated cell sorting
FDR	false discovery rate
FLC	free light chain
FS	focus score
FSDS	female sexual distress scale
FSFI	female sexual function index

GDA	global disease activity
GEE	generalized estimating equations
H&E	hematoxylin and eosin
HACA	human anti-chimeric antibodies
HADS	hospital anxiety and depression scale
HCQ	hydroxychloroquine
HR-QoL	health-related quality of life
ICAM1	intercellular adhesion molecule 1
IFN	interferon
IgG	immunoglobulin G
IQR	interquartile range
ITT	intention to treat
IVIG	intravenous immunoglobulin G
JIA	juvenile idiopathic arthritis
LG	lissamine green
LT	lymphotoxin
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue
MCS	mental component summary
MFI	multidimensional fatigue inventory
MHC	major histocompatibility complex
MMQ	maudsley marital questionnaire
NA	not available/applicable
NRS	numeric rating scale
OR	odds ratio
OSS	ocular staining score
PAS-D	periodic acid-Schiff diastase
PASS	patient acceptable symptom state
PBS	phosphate buffered saline
PCS	physical component summary
PML	progressive leukoencephalopathy
PRO	patient reported outcome
PROFAD	profile of fatigue and discomfort
PROMIS	patient-reported outcomes measurement information system
pSS	primary Sjögren's syndrome
RA	rheumatoid arthritis
RAND-36	RAND 36-item health survey
RANK-L	receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RCT	randomised controlled trial
RESULT	registry of Sjögren's syndrome in UMCG – longitudinal
RF	rheumatoid factor

ROC	receiver operating characteristic
SAE	serious adverse event
SCLE	subacute cutaneous lupus erythematosus
SD	standard deviation
SF-36	36-item short form health survey
SGUS	salivary gland ultrasound
SLE	systemic lupus erythematosus
SSA	Sjögren's syndrome-related antigen A (Ro)
SSB	Sjögren's syndrome-related antigen B (La) antigen
SSDDI	Sjögren's syndrome disease damage index
SSRI	Sjögren's syndrome responder index
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction
SWS	stimulated whole salivary flow rate
TBUT	tear break-up time
tCsA	topical cyclosporine A
Tfh cell	T follicular helper cell
UMCG	university medical center Groningen
UWS	unstimulated whole salivary flow rate
VAS	visual analogue scale
vBv	van Bijsterveld score
VCAM1	vascular cell adhesion protein 1
VHI	vaginal health index
WPAI	work participation and activity impairment questionnaire